

Remisión en Artritis Reumatoide

Estudio observacional para determinar la remisión clínica y ultrasonográfica en artritis reumatoide, realizado en la clínica de Reumatología del Hospital Roosevelt en el período de 1 enero al 31 diciembre 2013.

INDICE DE CONTENIDOS

	Paginas
RESUMEN.....	i.
I INTRODUCCION.....	2-3.
II ANTECEDENTES.....	4-9.
III OBJETIVOS.....	10.
IV MATERIAL Y METODOS.....	12-17.
V RESULTADOS.....	18-21.
VI DISCUSION Y ANÁLISIS.....	22.
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	25-28.

INDICE DE TABLAS

TABLA 1: 22.

TABLA 2: 22-23.

TABLA 3: 23.

INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1:	24.
------------------	-----

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ARTRITIS REUMATOIDE EN REMISIÓN

JOSE MANUEL BENAVENTE LARIOS

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Mayo 2015

Permiso de Autor

El autor concede permiso para reproducir total o Parcialmente y por cualquier medio de la tesis titulada: “Artritis Reumatoide en Remisión” para propósitos de Consulta académica. Sin embargo, quedan Reservados los derechos de autor que confiere la Ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al Que se señala lo que conduzca a su reproducción o Comercialización total o parcial.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica autoinmune que afecta a todos los grupos étnicos en todo el mundo. El enfoque del tratamiento en AR ha evolucionado desde el aumento de la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) (1). Para tener una visión objetiva de la actividad y estandarizar la medición de esta, fueron desarrolladas varias escalas de valoración clínica, y métodos diagnósticos complementarios, como el ultrasonido musculoesquelético (USME).

Se realizó estudio observacional con el objetivo de describir el comportamiento clínico y ultrasonográfico de la artritis reumatoide en remisión, realizado en la clínica de Reumatología del Hospital Roosevelt en el período de 1 enero al 31 diciembre 2013.

La población fueron los pacientes mayores de 18 años que cumplieran criterios ACR de 1987 para diagnóstico de AR. Fueron seleccionados los casos que se encontraran en remisión clínica, para realizarles ultrasonido musculoesquelético en búsqueda de actividad inflamatoria subclínica.

Fueron 41 casos de pacientes en remisión clínica de AR y 41 pacientes controles que no estuvieran en remisión clínica. No se encontraron diferencias demográficas significativas, el tiempo en remisión fue el factor de mayor significancia para un ultrasonido sin señal Doppler. La concordancia entre hallazgos ultrasonido y definición clínica fue mayor con CDAI, siendo concordantes las observaciones en el 65,79% de los casos con un índice Kappa 0,34.

La actividad inflamatoria articular valorada con USME, fue detectada con mayor frecuencia en los pacientes con actividad clínica perceptible (62,5%), comparado con los pacientes en remisión clínica (34%) y existió concordancia aceptable (índice kappa 0,342) entre los hallazgos clínicos y ultrasonográficos en los pacientes en remisión clínica de AR.

I. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, ha habido muchos cambios importantes en el tratamiento de la artritis reumatoide AR(21).

El enfoque ha evolucionado debido al aumento en la disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES), el uso de estas terapias, tiene como objetivo disminuir los síntomas y signos de la AR activa, además de prevenir el daño estructural articular y mejorar la capacidad funcional.

En la práctica, la remisión clínica es generalmente definida como una ausencia completa de actividad de la enfermedad o un nivel de actividad de la enfermedad tan baja que no causa molestias para el paciente y presagia un buen pronóstico a largo plazo (3).

Con el objetivo de desarrollar criterios de remisión clínica aplicables de manera uniforme, para estudios clínicos, en 2011 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en asociación con la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), publicaron la definición de remisión clínica que incluye los siguientes criterios: conteo de articulaciones dolorosas menor o igual a 1, conteo de articulaciones inflamadas menor o igual a 1, proteína C reactiva menor a igual a 1mg/dl y una valoración global por el paciente menor o igual a 1 en una escala visual análoga de 0 a 10(2).

Para tener una visión objetiva de la actividad de enfermedad y estandarizar la medición de actividad de enfermedad en AR, surgieron además varias escalas de valoración clínica, el Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score de 28 articulaciones (DAS-28), el Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI)(6).

De todos los índices clínicos, es el DAS-28 el que más se utiliza. Un DAS28<2,6 se corresponde aceptablemente con la definición de remisión del Colegio Americano de Reumatología (ACR), lo que significa que los pacientes que cumplen estos criterios deberían tener un DAS28<2,6(22).

Los índices clínicos tienen limitaciones, que incluyen la subestimación de actividad de la enfermedad en presencia de sinovitis verdadera articulación, debido a la falta de sensibilidad de la evaluación clínica o la falta de elevación de reactantes de fase aguda. Por el contrario, pueden sobrestimar actividad de la enfermedad (parámetros subjetivos como el número de articulaciones dolorosas dependen del umbral de dolor del paciente y las condiciones coexistentes, como la osteoartritis y la fibromialgia). Además, existe la dificultad de evaluar el recuento de articulaciones inflamadas en la enfermedad de larga evolución, debido a la deformidad y tejido fibroso residual, ninguno de los cuales corresponde a una actividad inflamatoria.

Por lo expuesto anteriormente se ha propuesto el uso de herramientas diagnósticas, como la USME que puede ser más sensible que la exploración física para detectar inflamación activa, que finalmente es la responsable de la progresión del daño estructural. También se ha demostrado la existencia de sinovitis activa subclínica en pacientes en remisión clínica(23).

Con los antecedentes mencionados se consideró importante investigar los hallazgos de USME en pacientes con AR en remisión clínica, la correlación de estos con la definición clínica de remisión, y conocer cuál de los índices de actividad se relaciona mejor con los hallazgos del USME, en los pacientes con AR atendidos en la Unidad de Enfermedades Reumáticas del Hospital Roosevelt, durante el año 2013.

Se realizó un estudio observacional de casos y controles, se incluyeron: 41 casos de pacientes en remisión clínica y 41 pacientes controles. Se encontró actividad inflamatoria subclínica en 14 (34%) pacientes en remisión clínica y en 26 (62,5%) pacientes con actividad inflamatoria clínicamente perceptible. El tiempo en remisión de la AR fue significativamente mayor en los pacientes sin evidencia al USME de actividad inflamatoria (15,36 meses), mientras que en los que presentaron señal Doppler positiva fue de 5,86 meses. En nuestro estudio hasta el 34% de los pacientes en remisión clínica definida por DAS28 presentaron señal doppler positiva, determinándose acuerdo entre ambas definiciones (ultrasonográfica y clínica) en el 64,38% de las observaciones.

II. ANTECEDENTES

Durante las últimas décadas, ha habido muchos cambios paradigmáticos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

El enfoque del tratamiento ha evolucionado hacia mejoras sustanciales en los resultados, al implementar tempranamente los FARMES (1). El objetivo de su uso no solo es disminuir los síntomas y signos de una AR activa, si no también prevenir el daño estructural articular y mejorar la capacidad funcional. El desarrollo de nuevas terapias antirreumáticas, incluidas las terapias biológicas, requiere la disponibilidad de instrumentos que permitan la evaluación de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Los Indicadores individuales de actividad en AR, incluyen las siguientes mediciones: evaluación de articulaciones dolorosas e inflamadas, dolor, evaluación global de la enfermedad por el paciente y el evaluador, reactantes de fase aguda, presencia de fatiga y la duración de la rigidez matutina.

Las variables individuales descritas anteriormente reflejan las principales características de la enfermedad en la población de pacientes con AR en su conjunto. Dada la heterogeneidad de la AR, el predominio de estos indicadores puede ser altamente variable a través de los pacientes, incluso puede variar con el tiempo dentro de un mismo paciente. Como resultado de ello, la evaluación de una sola variable no reflejaría el espectro completo de la enfermedad.

Con el advenimiento de nuevas terapias y estrategias terapéuticas en el tratamiento de AR, el objetivo de alcanzar la remisión, se ha convertido en una meta realista (2).

La remisión es un estado que representa una ausencia de actividad de la enfermedad, pero en la práctica, para requerir una completa ausencia de actividad de la enfermedad en la AR, sería definir un estado que casi ningún paciente con la enfermedad podría cumplir. Por lo tanto, la remisión es generalmente definida como una ausencia completa de actividad de la enfermedad o un nivel de actividad de la enfermedad tan baja que no causa molestias para el paciente y presagia un buen pronóstico a largo plazo (3).

Con el fin de unificar y definir objetivamente el concepto de remisión, el Colegio Americano de Reumatología publicó en 1995, los criterios modificados de remisión en artritis reumatoide, que incluyen los siguientes parámetros: rigidez matutina menor de 15 minutos, escala visual análoga del dolor menor de 10mm, ausencia de dolor articular a la evaluación clínica, no inflamación articular o tendinosa y velocidad de sedimentación globular menor de 30mm/h en mujeres y 20mm/h en hombres; debiéndose cumplir al menos 4 criterios durante por lo menos 3 meses (4).

Con el objetivo de desarrollar criterios de remisión clínica aplicables de manera uniforme, para estudios clínicos, en 2011 el Colegio Americano de Reumatología ACR en asociación con la Liga Europea contra el Reumatismo EULAR, publicaron la definición de remisión clínica que incluye los siguientes criterios: conteo de articulaciones dolorosas menor o igual a 1, conteo de articulaciones inflamadas menor o igual a 1, proteína C reactiva menor a igual a 1mg/dl y una valoración global por el paciente menor o igual a 1 en una escala visual análoga de 0 a 10 (5).

Los índices de actividad que incluyen las medidas recomendadas tienen ventajas como, que puede ser útiles tanto para medir actividad como mejoría, son relativamente fáciles de calcular, pueden ser utilizados también en los ensayos clínicos y así sus resultados son más interpretables y, permiten que el paciente comprenda mejor su enfermedad y entienda a la razón de las modificaciones terapéuticas.

Existen varias escalas de valoración clínica, el Disease Activity Score DAS, Disease Activity Score de 28 articulaciones DAS-28, el Simplified Disease Activity Index SDAI y Clinical Disease Activity Index CDAI (6).

El DAS surgió a inicios de los años 90, con la finalidad de basar las decisiones de modificación de tratamiento, en una medición objetiva. La característica que ha hecho impracticable su aplicación en estudios clínicos es que toma en cuenta 44 articulaciones, lo que hace más laborioso su uso.

Una modificación del DAS, el DAS-28, es considerablemente más práctico. El DAS-28 eliminó la clasificación de las articulaciones y reduce el número de articulaciones

evaluadas a 28, lo que disminuye el tiempo necesario para su aplicación. Ha sido criticada la ponderación mayor de los reactantes de fase aguda, en relación con el conteo de articulaciones dolorosas o inflamadas.

El SDAI es la escala que ha tenido mayor sensibilidad y especificidad (90% y 86% respectivamente), en comparación con el criterio médico, aunque el incluir a la PCR en la valoración, hace posible las variaciones de resultados, por los cambios de origen específicos de los reactantes de fase aguda.

CDAI es una simplificación de SDAI, ya que esta escala no incluye a los reactantes de fase aguda dentro de la valoración, aunque ha sido criticado por usar parámetros subjetivos; la valoración visual análoga del estado general de la salud, según ponderación de clínico y paciente.

Dentro de los índices compuestos, DAS-28 y el SDAI son los índices más utilizados en la práctica clínica, para clasificar a los pacientes en diferentes grados de actividad, permite no sólo tener una interpretación global de la cantidad de inflamación en un momento dado, sino también comparar medidas entre pacientes y la respuesta al tratamiento(7).

De todos los índices clínicos, es el DAS-28 el que más se utiliza. Un DAS-28 < 2,6 se corresponde aceptablemente con los criterios de remisión de la ACR, lo que significa que los pacientes que cumplen estos criterios deberían tener un DAS-28 < 2,6(11). Se ha criticado que en el DAS-28 no se valoran los tobillos y pies, y esto limita la utilidad de este índice en la valoración de los grados más bajos de actividad, siendo esto el fenómeno de piso, en el que esta escala de valoración reduce su utilidad en los estados más bajos de actividad. Se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes en remisión por el DAS-28 pueden tener dos o más articulaciones inflamadas (8).

Los índices clínicos tienen limitaciones que incluyen la subestimación de actividad de la enfermedad en presencia de sinovitis verdadera articulación, ya sea debido a la falta de sensibilidad de la evaluación clínica o la falta de elevación de reactantes de fase aguda. Por el contrario, pueden sobrestimar la actividad de la enfermedad (parámetros subjetivos como el número de articulaciones dolorosas dependen del umbral de dolor del paciente y las condiciones coexistentes, como la osteoartritis y la fibromialgia). Además, existe la dificultad de evaluar el recuento de articulaciones inflamadas en la enfermedad establecida debido a la deformidad y tejido fibroso residual, ninguno de los cuales corresponde a una actividad

inflamatoria real.

Por lo expuesto anteriormente se ha propuesto el uso de herramientas diagnósticas, como la ultrasonográfica pueden ser más sensibles que la exploración física para detectar inflamación activa, que es la responsable de la progresión del daño estructural y se ha demostrado la existencia de sinovitis activa subclínica en pacientes en remisión clínica (9).

En un estudio que incluyó 128 pacientes que presentaran un punteo de DAS-28 menor de 2.6, por al menos 6 meses, se realizó ultrasonido musculoesquelético, evaluándose un total de 640 articulaciones, de las cuales el 5% presentaron Doppler entre moderado y severo, además del 8% que presentaban proliferación sinovial, concluyendo que hasta el 21% de los pacientes en remisión clínica presentaban señal Doppler poder positiva (10).

La progresión de daño estructural en pacientes en remisión clínica es un fenómeno que se ha encontrado; en un estudio de 102 pacientes que ha criterio del reumatólogo tratante se encontraban en remisión fueron evaluados por medio de realización de ultrasonido y resonancia magnética, evidenciándose que 19% de los pacientes presentaron progresión radiográfica a pesar de encontrarse clínicamente en remisión, encontrándose una relación significativa con la presencia de Doppler positivo al inicio de seguimiento, con el daño estructural(11).

El ultrasonido musculoesquelético permite identificar actividad inflamatoria articular, pudiéndose encontrar hallazgos de inflamación pasada (proliferación sinovial y erosiones) o actividad inflamatoria actual (Doppler), además de inflamación en tejidos periarticulares (tenosinovitis, bursitis); datos que aportan una visión completa de actividad de la enfermedad.

Diferentes escalas ultrasonográficas de evaluación se han desarrollado, con diferencias principalmente en el número y localización de articulaciones evaluadas.

Wakefield, et-al; describió el sistema de puntuación semicuantitativo para la medición de erosiones de la siguiente manera: normal: <2 mm; pequeña erosión: 2 mm; erosión moderada:> 2 - <4 mm; erosión grande: ≥ 4 mm. Examinó a 100 pacientes con AR, evaluando las metacarpofalángicas (MCF) II-V de la mano clínicamente más afectada desde

cubital, radial, aspectos palmar y dorsal. La mayoría de las erosiones (73%) se encontraban vista radial o cubital, y era más amplia que la encontrada en la radiografía convencional (12).

El sistema de puntuación para la evaluación de sinovitis en la AR, en articulaciones de los dedos se introdujo por Scheel, *et-al*. Se examinaron con escala semicuantitativa (0-3) y cuantitativamente (mm), la mano más afectada clínicamente MCF II-V y II-V IFP de 46 pacientes con AR, en caras dorsal y palmar. Sinovitis se definió como tanto la hipertrofia sinovial y líquido sinovial. Encontraron que la sinovitis se detectó con mayor frecuencia en el área palmar proximal de la MCF y las articulaciones IFP que desde el punto de vista dorsal. No hubo diferencias significativas entre valoración semicuantitativa (0-3) y mediciones cuantitativas (13).

Naredo, *et-al*. Investigaron la validez de la reducción de la cantidad de articulaciones evaluadas, incluyendo articulaciones grandes y pequeñas de ambos lados. Una puntuación de 12 articulaciones incluyendo carpo bilateral, II y III MCF, IFP II y III y las rodillas se utilizó para determinar derrame, sinovitis y la actividad Doppler, encontrándose una alta correlación con la evaluación de 60 articulaciones. La puntuación de 12 articulaciones refleja efectivamente la inflamación general de las articulaciones en pacientes con AR y es útil para el seguimiento del tratamiento (14).

La escala de evaluación de siete articulaciones llamada (US7), fue propuesto por Backhaus, *et-al*(15). Este es un sistema de puntuación compuesto, que combina las lesiones de partes blandas (sinovitis y tenosinovitis / paratendinitis) y los procesos destructivos (erosiones) en un sistema de puntuación individual. La puntuación US7 incluye examen ultrasonográfico de las siguientes articulaciones del lado clínicamente más afectado: carpo, MCF II y III, IFP II y III, II y V MTF. Las articulaciones son examinadas por escala de grises y señal doppler para la sinovitis y tenosinovitis, paratendinitis de un dorsal y palmar, plantar, y para las erosiones de un dorsal, palmar, plantar y radial, lateral (sólo MCF II y V MTF). En un estudio multicéntrico, 120 pacientes fueron examinados en tres visitas (basal, 3 y 6 meses) después del inicio del tratamiento o el cambio de tratamiento mediante la puntuación US7.

La clínica, la puntuación DAS-28 y los parámetros de laboratorio, fueron evaluados en las mismas visitas. Todos los parámetros se redujeron después de 3 (salvo sinovitis y la puntuación de la erosión) y 6 meses (excepto puntuación de la erosión). Concluyendo que el

uso de la puntuación US7 proporcionaría una rápida visión general de la actividad de la enfermedad en la práctica diaria.

La sensibilidad al cambio del ultrasonido musculoesquelético, comparado con el examen físico, fue evaluado en un estudio multicéntrico en 76 pacientes con artritis reumatoide, en 4 meses de seguimiento; durante los cuales se evaluó la relación entre ultrasonido evaluación clínica y reactantes de fase aguda. Los resultados mostraron diferentes propiedades clinimétricas de el ultrasonido por lo menos tan bueno como los resultados clínicos, la fiabilidad intraobservador que van desde 0,61 hasta 0,97 frente a 0,53 hasta 0,82, la validez de observación que van desde 0,76 hasta 0,89 frente a 0,76-0,88, la correlación con la PCR que van 0,28-0,34 frente a 0,28 hasta 0,35 y la sensibilidad al cambio que van desde 0,60 hasta 1,21 contra 0,96 a 1,36 para los sistemas de puntuación de ultrasonido frente a la clínica, respectivamente (16).

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General:

Determinar el comportamiento clínico y ultrasonográfico de la artritis reumatoide en remisión.

3.2. Objetivos Específicos:

- Identificar la concordancia entre hallazgos ultrasonográficos y clínicos, en los pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica.
- Determinar la relación entre duración de la remisión clínica y hallazgos ultrasonográficos de actividad.
- Identificar la correlación entre definición de remisión ultrasonográfica y remisión clínica según puntos de cohorte establecidos en índices de actividad DAS-28<2.6, DAS-28<2.0 y CDAI<2.8.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa: Existe correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y clínicos de los pacientes en remisión clínica con una confiabilidad del 95%.

Hipótesis Nula: No existe correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y clínicos de los pacientes en remisión clínica.

IV. MATERIAL Y METODOS

- 4.1. **Tipo de investigación:** Casos y Controles. Siendo los casos pacientes en remisión clínica de AR y los controles, pacientes con AR clínicamente activa.
- 4.2. **Unidad de análisis:** Pacientes mayores de 18 años que cumplieron criterios ACR de 1987 para diagnóstico de Artritis Reumatoide (17).
- 4.3. **Población:** Pacientes adultos que cumplieron criterios ACR de 1987 para diagnóstico de Artritis Reumatoide que asistieron a la unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, durante el año 2013.
- 4.4. **Muestra:** La muestra se obtuvo de manera probabilística, en 2012 la frecuencia de remisión fue el 12% del total de pacientes con Artritis Reumatoide en seguimiento continuo (400 pacientes), considerando una confiabilidad de 90% y margen de error de 5%, se evaluarán 50 casos.
- 4.5. **Criterios de Inclusión:**
 1. Pacientes mayores de 18 años.
 2. Que cumplan criterios ACR de 1987 para Artritis Reumatoide.
 3. Pacientes que aceptaron voluntariamente ser parte del estudio.
 4. Ambos sexos.
- 4.6. **Definición de casos:** Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Artritis Reumatoide según criterios ACR de 1987, que se encontraron en remisión clínica; definiendo remisión clínica como DAS-28 < 2.6.
- 4.7. **Definición de controles:** Los controles se establecieron en una relación 1:1 con los casos, que incluyen los siguientes casos:
 - 4.8. Pacientes con artritis reumatoide que no se encuentren en remisión clínica.
- 4.9. **Definición y operacionalización de variables:**

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala Medición	Unidad Medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad en años según documento de identificación que presente el paciente, en el momento de la entrevista.	Cuantitativa discreta.	Razón.	Años.
Género	Condición orgánica, masculina o femenina	Masculino. Femenino.	Cualitativo	Nominal	Femenino Masculino
DAS-28	Índice de 28 articulaciones, que evalúa conteo de articulaciones inflamadas, dolorosas, evaluación visual análoga del dolor por el paciente y velocidad de sedimentación globular (18).	DAS-28<2.6 remisión. DAS-28 >2.6 y <3.2 Baja actividad DAS28 ≤3.2 actividad moderada DAS-28 >5.2 actividad Alta.	Cualitativo	Ordinal	Remisión. Baja actividad Actividad moderada Actividad Alta.
Remisión clínica	Condición clínica en la cual no hay actividad de enfermedad perceptible (19).	DAS-28< 2.6	Cualitativo	Nominal	Si No

CDAI	Índice clínico de actividad de enfermedad en artritis reumatoide que evalúa variables clínicas, conteo de 28 articulaciones dolorosas, inflamadas, evaluación visual análoga de paciente y médico.	<p>CDAI\leq2.8 remisión.</p> <p>CDAI\leq10 Baja actividad</p> <p>CDAI\leq22 Moderada actividad</p> <p>CDAI$>$22 Alta actividad</p>	Cualitativo	Ordinal	<p>Remisión.</p> <p>Baja actividad</p> <p>Moderada actividad</p> <p>Alta actividad</p>
-------------	--	---	-------------	---------	--

Ultrasonido musculoesquelético	Técnica de imagen basada en la emisión y recepción de ondas de ultrasonido, las imágenes se obtienen mediante el procesamiento electrónico de los haces ultrasónicos reflejados por las diferentes interfases tisulares musculoesqueléticas.	Estudio de ultrasonido que evalúa articulaciones de la mano y el pie, en búsqueda de imágenes sugestivas de proliferación de membrana sinovial y/o señal doppler, que son evidencia de actividad inflamatoria subclínica.	Cuantitativa Discreta	Razón	Escala de evaluación que toma en cuenta 7 articulaciones (carpo, 2da y 3era metacarpo-falangica, 2da y 3era interfalangica proximal, 2da y 5ta metatarso-falangica) del hemicuerpo predominante; en la cuales se busca la presencia de proliferación sinovial, señal doppler poder, tenosinovitis o erosiones, en la cara dorsal y
---------------------------------------	--	---	-----------------------	-------	--

Tiempo de diagnóstico	Determinar el carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos.	Tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico de artritis reumatoide	Discreto	Razón	Meses
Duración de remisión clínica.	Tiempo transcurrido desde que el paciente se encuentra en remisión clínica.	Tiempo transcurrido desde la primera vez que el paciente se encuentra en remisión clínica hasta el momento de la evaluación ultrasonográfica.	Discreta	Razón	Meses.
Tratamiento farmacológico	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Tratamiento farmacológico instituido en el momento de evaluación.	Cualitativo	Nominal	Esquema terapéutico o farmacológico usado.

4.10. **Materiales y Métodos:**

- **Materiales:**

- Equipo de ultrasonido marca Esaote serie MyLab50Xvisión, sonda lineal de 7.5 a 12 Mhz.
- Calculadora de DAS-28 marca PhaRxma-Cal.
- Boletas de recolección de datos.
- Expedientes clínicos de pacientes seleccionados.

- **Métodos:**

- Selección de pacientes en remisión clínica de artritis reumatoide, que

acudan a la evaluación en la clínica de enfermedades reumáticas, a quienes se les realizará ultrasonido musculoesquelético, utilizando la técnica estandarizada en la escala de evaluación ultrasonográfica US7 (ver anexos). Evaluación clínica y ultrasonográfica será realizada por el mismo investigador, seleccionando a los participantes de manera aleatoria.

- La valoración clínica fue por médicos residentes de reumatología, realizando evaluación física completa, evaluando variables clínicas y de laboratorio para identificar nivel de actividad de enfermedad por medio del índice de actividad DAS-28.
- Selección al azar de los controles, que incluirán pacientes con artritis reumatoide, que cumplan criterios ACR de 1987, que se encuentren con DAS-28>2.6, en quienes se realizará ultrasonido musculoesquelético, utilizando la técnica de ultrasonido musculoesquelético estandarizada US7.

4.11. **Análisis:**

En el análisis de datos demográficos se utilizarán medidas de estadística descriptiva.

Para conocer las diferencias entre medias de variables cuantitativas se usará la ANOVA.

Para medir la correlación entre variables se utilizará el coeficiente de correlación Kappa.

V. RESULTADOS

Fueron incluidos 41 casos de pacientes en remisión clínica de Artritis Reumatoide y 41 pacientes controles que no estuvieran en remisión clínica; las características de los pacientes se presentan en la tabla 1 y 2:

Datos Demográficos

Tabla 1

Características demográficas de pacientes incluidos en estudio

	Remisión Clínica	Controles	P
Total (n)	41	41	
Genero			
Masculino	3	4	---
Femenino	38	37	---
Edad (Años)(SD)	41,5(10,23)	48,26(11,74)	0.007
Duración AR (Meses)(SD)	69,66(66,4)	99,02(81,66)	0.078
Duración Remisión (Meses) (SD)	10,61(5,04)	----	---
Tratamiento			
Metotrexate (mg/s)(SD)	19,5(5,9)	19,49(5,34)	0,99
Prednisona (mg/d)(SD)	7,05(3,05)	8,37(2,94)	0.049
Actividad Enfermedad			
DAS28(SD)	2,35(0,28)	4,44(0,67)	0.001
CDAI(SD)	3,04(1,05)	15,04(5,01)	0.001

Tabla 2

	Remisión		
	Doppler Positivo	Doppler Negativo	P
Total (n)(%)	14 (34%)	27 (65,8%)	
Genero			
Masculino	0	7,42%	---
Femenino	100%	92,59%	---
Edad (Años)(SD)	40,43 (10,18)	42,57 (10,29)	0,530
Duración AR (Meses)(SD)	88,57 (98)	50,75 (34,83)	0,077
Duración Remisión (Meses) (SD)	5,86 (2,74)	15,36 (7,35)	0,001
Tratamiento			
Metotrexate (mg/s)(SD)	22,11 (3,51)	16,92 (8,31)	0,031

Prednisona (mg/d)(SD)	8,03 (2,43)	5,98 (3,68)	0,067
Actividad Enfermedad			
DAS28(SD)	2,42 (0,36)	2,29 (0,21)	0,150
CDAI(SD)	3,79 (1,25)	2,29 (0,76)	0,0001

En ambos grupos se encontró predominio del sexo femenino, como es esperable por la epidemiología de la artritis reumatoide; no existió diferencia significativa en las variables demográficas de los pacientes en remisión y controles activos, como tampoco entre los pacientes con Doppler positivo y los que tenían señal Doppler negativa.

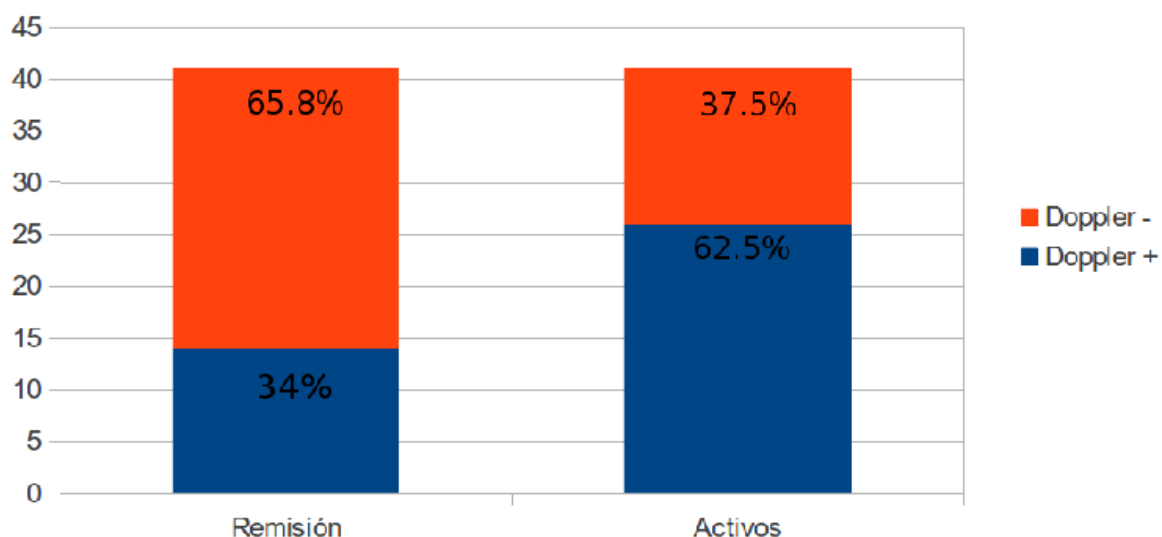
Tabla 3

Controles Activos			
	Doppler Positivo	Doppler Negativo	P
Total (n)(%)	26(62,5%)	15(37,5%)	
Genero			
Masculino	10%	0	---
Femenino	90%	100%	---
Edad (Años)(SD)	43,05 (12,91)	53,46 (10,56)	0,0252
Duración AR (Meses) (SD)	63,05 (41,33)	135 (122)	0,0210
Duración Remisión (Meses) (SD)	Control Activo	Control Activo	---
Tratamiento			
Metotrexate(mg/s) (SD)	19,40 (4,39)	19,58 (6,29)	0,924
Prednisona (mg/d) (SD)	9,04 (2,79)	7,70 (3,10)	0,216
Actividad Enfermedad			
DAS28(SD)	5,02 (0,72)	3,86 (0,62)	0,0001
CDAI(SD)	18,71 (5,42)	11,38 (4,61)	0,0005

Se encontró actividad inflamatoria subclínica en 14 (34%) pacientes en remisión clínica y en 26 (62,5%) pacientes con actividad inflamatoria clínicamente perceptible.

Grafica 1

Correlación Clínica y USME



El tiempo en remisión de la artritis reumatoide fue significativamente mayor en los pacientes sin evidencia ultrasonográfica de actividad inflamatoria (15,36 meses), mientras que en los que presentaron Doppler positivo fue de 5,86 meses; hallazgo que concuerdan con datos de estudios previos, en los que se ha informado que a mayor cantidad de visitas en remisión clínica, predice persistencia de la remisión en estos pacientes (10) (20).

Los índices de actividad clínica son de utilidad por permitir tener un parámetro objetivo que representa la severidad de la actividad inflamatoria, que además permite establecer una definición de remisión clínica. La definición de remisión a través del DAS-28 ($\text{DAS-28} < 2.6$) ha sido criticado por permitir tener alguna articulación inflamada, incluso alcanzando el punto de cohorte propuesto para remisión (8). En nuestro estudio hasta el 34% de los pacientes en remisión clínica definida por DAS-28 presentaron Doppler positivo, determinándose acuerdo entre ambas definiciones (ultrasonográfica y clínica) en el 64,38% de las observaciones, con un índice de concordancia Kappa de 0,282.

Evidencia previa muestra que la definición de remisión a través del $\text{CDAI} < 2,8$ pudiese ser más fiable (6); en la población evaluada se documentó acuerdo entre definición clínica y ultrasonográfica en el 65,79% de los casos, con un índice de concordancia Kappa de 0,342.

Encontramos que los pacientes en remisión clínica sin Doppler positivo, el promedio de DAS-28 fue 2,29 y CDAI 2,46.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En el estudio se encontró actividad inflamatoria subclínica en 14 (34%) pacientes en remisión clínica y en 26 (62,5%) pacientes con actividad inflamatoria clínicamente perceptible, la frecuencia de actividad inflamatoria subclínica fue mayor a lo reportado previamente por Saleem B, y colaboradores (10), quienes reportaron 21% de actividad subclínica valorada por ultrasonido, en pacientes con remisión clínica.

El tiempo en remisión de la Artritis Reumatoide fue significativamente mayor en los pacientes sin evidencia ultrasonográfica de actividad inflamatoria (15,36 meses), mientras que en los que presentaron Doppler positivo fue de 5,86 meses; hallazgo que concuerdan con lo reportado por Navarro-Millan, et al (20) quienes encontraron que el mayor predictor para remisión clínica persistente era mayor cantidad de visitas en remisión clínica, que pudiera reflejar remisión clínica consistente.

En nuestro estudio hasta el 34% de los pacientes en remisión clínica definida por DAS-28 presentaron Doppler positivo, determinándose acuerdo entre ambas definiciones (ultrasonográfica y clínica) en el 64,38% de las observaciones, con un índice de concordancia Kappa de 0,282, siendo mejor el acuerdo entre observaciones en los pacientes en remisión definida por CDAI, ya que el acuerdo entre observaciones existió en el 65,79% de los casos, con índice de concordancia Kappa de 0,34.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1. La actividad inflamatoria articular valorada a través de USME, fue detectada con mayor frecuencia en los pacientes con actividad clínica perceptible (62,5%), comparado con los pacientes en remisión clínica (34%).
- 6.1.2. Existió concordancia aceptable (índice kappa 0,342) entre los hallazgos clínicos y ultrasonográficos de actividad de enfermedad en los pacientes en remisión clínica de artritis reumatoide.
- 6.1.3. El tiempo en remisión de la Artritis Reumatoide fue en promedio 10 meses mayor en los pacientes sin evidencia ultrasonográfica de actividad inflamatoria articular.
- 6.1.4. La correlación entre los hallazgos ultrasonográficos y clínicos de actividad inflamatoria articular fue mejor cuando la remisión clínica fue definida a través del índice de actividad CDAI con índice kappa 0,34 vrs 0,28, cuando fue definida por DAS-28.

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Implementar el USME como herramienta de apoyo en el seguimiento de la actividad inflamatoria en los pacientes en remisión clínica.
- 6.2.2. Establecer como objetivo el alcanzar la remisión clínica sostenida, ya que se encontró menor actividad inflamatoria subclínica en los pacientes con mayor tiempo en remisión.
- 6.2.3. Extender el uso del índice clínico de actividad CDAI por su adecuada correlación con los hallazgos de USME.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(5):336-41.
- 2.-Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004; 50:36–42.
- 3.-DelleSedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2008;18(2):125-31.
- 4.- A. K. Brown, M. A. Quinn, Z. Karim, P. G. Conaghan, C. G. Peterfy, E. Hensor, R. J. Wakefield, P. J. O'Connor, P. Emery. Presence of Significant Synovitis in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease-Modifying Antirheumatic Drug Induced Clinical Remission .*Arthritis &Reumatism* Vol. 54, No. 12, December 2006, pp 3761–3773.
- 5.-Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease modify inganti rheumatic drugs: a clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1915–22.
- 6.- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al, for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
- 7.-David Felson. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:86–88.
- 8.-Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 573 – 86 .
- 9.- B Combe, R Landewe, C Lukas, H D Bolosiu, F Breedveld, M Dougados, P Emery, G

Ferraccioli, J M W Hazes, L Klareskog, K Machold, E Martin-Mola, H Nielsen, A Silman, J Smolen, H Yazici. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.

10.- Van Riel PL, Van Gestel AM. Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59(Suppl 1):28-31.

11.- Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:1252-5.

12.- Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1410-3.

13.- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et-al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3761-73.

14.- Salemm B, Brown AK, et-al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011 May;70(5):792-8.

15.- Brown AK, Conaghan PG, et-al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Oct;58(10):2958-67.

16.- Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et-al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762–70.

17.- Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Et-al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

2005;52:733–43.

18.- Naredo E, Gamero F, Bonilla G, et-al. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. Clin Exp Rheumatol 2005;23:881–4.

19.- Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et-al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. Arthritis Rheum 2009;61:1194–201.

20.-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. ArthritisRheum1988;31:315–24.

21.- Prevoo ML, van'tHof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel CM. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:44-8.

22.-Felson D. Defining remission in rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;Apr;71 Suppl 2:i86-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200618.

23.-Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.

24.-Prevoo ML , van Gestel AM, van T Hof MA, *et al.* Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. 1996;35:1101–5.

25.- Felson DT, Smolen JF, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LHD, Funovits J, et-al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Arthritis Rheum. 2011;63:573-86.

26.-Dougados M, Aletaha D, van Reil P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(5 Suppl 46):S22-S29.

27.-Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625.

28.-MaximeDougados, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:828–833.

29.- Navarro-Millan, et al. Predictors and persistence of new onset clinical remission in Rheumatoid Arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct; 43(2):137-43.